UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

Année 1951 N° 114

Rapports entre l'action clinique de la streptomycine et la sensibilité in vitro des bacilles tuberculeux à cet antibiotique

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Novembre 1951

par

Pierre HAUTIER

ASSESSEURS

M. SOREL R., président
MM. FABRE
BAUDOT
M^me^ ENJALBERT
M. POULHÈS (suppl.)

imp. Coop. du Sud-Ouest, ALBI - 31.2167

HAUTIER (Pierre).

Rapports entre l'action clinique de la streptomycine et la sensibilité in vitro des bacilles tuberculeux à cet antibiotique.

Albi, 1951, Imprimerie Coopérative du Sud-Ouest — in-8°, 52 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1951, n° 114.

HAUTIER (Pierre).

Rapports entre l'action clinique de la streptomycine et la sensibilité in vitro des bacilles tuberculeux à cet antibiotique.

Albi, 1951, Imprimerie Coopérative du Sud-Ouest — in-8°, 52 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1951, n° 114.

HAUTIER (Pierre).

Rapports entre l'action clinique de la streptomycine et la sensibilité in vitro des bacilles tuberculeux à cet antibiotique.

Albi, 1951, Imprimerie Coopérative du Sud-Ouest — in-8°, 52 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1951, n° 114.

HAUTIER (Pierre).

Rapports entre l'action clinique de la streptomycine et la sensibilité in vitro des bacilles tuberculeux à cet antibiotique.

Albi, 1951, Imprimerie Coopérative du Sud-Ouest — in-8°, 52 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1951, n° 114.

RAPPORTS ENTRE L'ACTION CLINIQUE DE LA STREPTOMYCINE ET LA SENSIBILITE IN VITRO DES BACILLES TUBERCULEUX A CET ANTIBIOTIQUE

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM.	LEFEBVRE
Assesseur		BRUSTIER
Doyens honoraires		GORSE, CALVET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL — MM. MERIEL — MM. RIBAUT
LAFFORGUE — VALLOIS — SERR.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM.	RISER
Clinique médicale		TAPIE (N....)
Clinique obstétricale		GUILHEM
Physiologie		SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer		DUCUING
Physique biologique et médicale		BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		NANTA
Chimie et Toxicologie		BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique		LEFEBVRE
Anatomie		LAZORTHES
Histoire naturelle		DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL (R.)
Pharmacie		CAUJOLLE
Pathol. interne et clinique des maladies de la tuberculose		MOREL
Bactériologie, hygiène, médecine sociale		ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires		FABRE (P.)
Matière médicale		VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie		MERIEL
Anatomie pathologique		FABRE (J.)
Clinique oto rhino-laryngologique et chirurgie		CALVET
Clinique ophtalmogique		CALMETTES
Chimie biologique		VALDIGUIE
Médecine légale et du travail		PLANQUES
Histologie et embryologie		BROUSSY
Médecine sociale		BOUHOURE
Thérapeutique		GADRAT
Pathologie chirurgicale		GRIMOUD
Stomatologie		CADENAT
Professeur à titre personnel		BAISSET
Chimie pharmaceutique		BLANC (ch. de f.)

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Anatomie	M.	COULOUMA

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM.	POULHES
Histologie		BIMES
Sciences Naturelles		BOUISSET
Bactériologie	Mme	ENJALBERT
Chimie Biologique	MM.	POLONOVSKI
Physique Médicale		AUVERGNAT
Pharmacie		COUTURIER
Botanique	Mme	DULUCQ-MATHOU

AGRÉGÉS

Médecine : MM. DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE, BAUDOT.

Chirurgie : MM. RIEUNAU, DIEULAFE, DAMBRIN (P.)

Ophtalmologie	MM.	DEODATI
Physique Médicale		MARQUES
Obstétrique		PONTONNIER
O. R. L.		CLAUX
Urologie		LHEZ

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM.	GUILHEM
Chimie pathologique		VALDIGUIE
Chimie biologique		DOUSTE-BLAZY
Chimie minérale		BLANC
Physique pharmaceutique		AUVERGNAT
Dermatologie et syphiligraphie		BAZEX
Législation pharmaceutique		BOUISSET
Tuberculose		MOREL
Chirurgie pulmonaire		DAMBRIN (P.)
Parasitologie		BAUDOT
Cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	MM.	BLANC
Hydrologie et Géologie		ASTRE
Anatomie médico-chirurgicale		THOMAS
Pharmacodynamie médecine		BAISSET
Pharmacodynamie pharmacie		CAUJOLLE
Hygiène		LAPORTE
Urologie		LHEZ
Ophtalmologie		DEODATI
Neuro-Chirurgie		LAZORTHES
Mycologie		MORQUER
Psychiatrie		GAYRAL
Physiologie		LAPORTE (Y.)
Histologie		PLANEL
Secrétaire de la Faculté	M.	ARGILAS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891).

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

Année 1951 N° 114

Rapports entre l'action clinique de la streptomycine et la sensibilité in vitro des bacilles tuberculeux à cet antibiotique

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Novembre 1951

par

Pierre HAUTIER

ASSESSEURS

M. SOREL R., président
MM. FABRE
BAUDOT
Mme ENJALBERT
M. POULHÈS (suppl.)

Imp. Coop. du Sud-Ouest, ALBI - 31.2167

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MONSIEUR ET MADAME D'ARAGON

A MES AMIS

A notre président de thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYMOND SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile et de Puériculture
Chevalier de la Légion d'honneur

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en présidant cette thèse,

A notre maître

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOT

Professeur agrégé à la Faculté
Médecin Phtisiologue en Chef des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui nous a témoigné dans les périodes les plus troublées, où nous avons pu admirer la fermeté de son caractère, les marques multiples de son dévouement, et qui nous a fait découvrir l'infinie complexité et l'intérêt profond de la pneumologie.

Nous l'assurons de notre admiration et de notre respectueux attachement.

A notre jury de thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE FABRE

Professeur de Clinique des Maladies des Voies Urinaires
Chevalier de la Légion d'honneur

Nous gardons de notre stage en son service le souvenir vivace de son enseignement.

Nous le remercions d'avoir bien voulu faire partie de notre jury de thèse.

A MADAME LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ENJALBERT

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de siéger à notre jury de thèse.

Avec nos remerciements et notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ POULHÈS

En témoignage de reconnaissance et de respectueuse amitié.

A Monsieur le Docteur Robert BOLLINELLI

Médecin Phtisiologue Assistant des Hôpitaux

Qui nous a fait profiter de la clarté de son jugement et qui nous a fait bénéficier de l'esprit du groupe qu'il inspire.

MAadame le Docteur Madeleine BOLLINELLI

Médecin Phtisiologue Assistant des Hôpitaux

Qui s'est dévouée inlassablement pour nous faciliter l'étude de l'endoscopie bronchique et qui nous a fait entrer dans l'équipe dont elle est l'âme.

A Monsieur le Docteur DELAUDE

Médecin Phtisiologue Assistant des Hôpitaux
Chargé du Laboratoire de recherches Phtisiologiques

Dont l'amitié ne s'est jamais démentie au cours de ce travail qu'il voulut bien diriger.

A Monsieur le Docteur Jean PAILHÈS

Médecin-Directeur du Sanatorium des Étudiants

Qui a été, à la fois, pour nous, un maître précieux et un ami comme peu d'hommes ont la chance de trouver.

A Monsieur le Professeur Charles RICHET

Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

Nous avons eu l'honneur et la chance de l'avoir comme tout premier professeur de "clinique médicale" dans des circonstances tragiques où nous avons pu apprécier sa science, son impavidité et son courage.

A Monsieur le Docteur René COHEN

Ancien interne des hôpitaux de Paris
Médecin-Directeur du Sanatorium des Étudiants de France.
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui a bien voulu guider nos débuts dans la phtisiologie, dans des circonstances où nous avons pu apprécier sa profonde humanité.

A Monsieur le Docteur Georges CANETTI

Chef de Laboratoire à l'Hôpital Cochin
Assistant à l'Institut Pasteur.

En témoignage d'admiration pour ses travaux et son courage,

Au Docteur Pierre PASQUIER

En témoignage de profonde et durable amitié.

INTRODUCTION

Il est extrêmement réconfortant d'aborder d'une façon ou d'une autre l'étude du traitement de la tuberculose. Là, plus peut-être que dans n'importe quel autre chapitre de la pathologie, nous sommes frappés par la grandeur des réalisations de ce siècle, plus particulièrement par celles des dernières années et par les progrès que nous pouvons encore entrevoir.

La thérapeutique de cette maladie, qui suscita quant à son essence même les hypothèses les plus fausses et les plus contradictoires, fut longtemps inexistante ou complètement fantaisiste.

Jusqu'à la découverte de l'effet thérapeutique du pneumothorax rien d'intéressant, si ce n'est qu'on institue à peu près dans la deuxième moitié du XIX[e] siècle les règles de la cure hygiéno-diététique. Comme nous venons de le rappeler, la première grande étape du traitement de la tuberculose pulmonaire est celle du pneumothorax thérapeutique mise en pratique par Forlanini d'une idée que nous devons à Carsen (1819), Stohes (1826) et Potain (1888).

Cette méthode ne commença vraiment à révolutionner l'avenir du tuberculeux qu'à partir de 1912 où l'analyse plus exacte des mécanismes en jeu a permis de comprendre qu'il ne fallait pas comprimer et immobiliser un poumon, mais simplement le libérer de l'assujettissement pariétal et permettre ainsi à la rétractilité pulmonaire de s'exercer librement.

Cette idée ne fera qu'être reprise par les chirurgiens qui permettront par leurs techniques d'étendre la collapso-

thérapie à un nombre de malades toujours plus grand ; toutes ses méthodes tendant d'une façon ou d'une autre à affaisser les lésions tuberculeuses, bien qu'ayant une grande efficacité, ne sont guères satisfaisantes pour l'esprit.

Tout d'abord elles sont encore trop souvent mutilantes, dangereuses ou inefficaces, mais surtout elles n'attaquent pas le germe responsable de la maladie. En effet, malgré les grands progrès réalisés et malgré les multiples essais on n'avait pas encore trouvé le moyen de lutter directement contre le bacille de Koch chez le vivant.

Et c'est bien pour cette action contre le bacille lui-même, plus peut-être que pour son résultat pratique qui est d'ailleurs loin d'être négligeable, que la découverte de Washmann marque l'histoire de la lutte contre la maladie tuberculeuse.

Enfin nous pouvons entrevoir, dans un avenir très proche, l'époque où le bacille de Koch sera attaqué et détruit avec autant de facilité que les germes dits banaux d'aujourd'hui.

Nous avons maintenant déjà le P.A.S., les sulfones, la streptomycine qui, seuls ou associés aux anciennes méthodes, ont déjà bouleversé le pronostic de la tuberculose et tout nous porte à croire qu'un agent thérapeutique décisif viendra juguler définitivement cette maladie, aidé sûrement par la nouvelle chirurgie d'exérèse qui elle, surtout si la segmentectomie tient ses promesses, prendra de plus en plus d'importance.

Après ces considérations optimistes, nous devons constater que malheureusement l'antibiotique le plus efficace que nous ayons maintenant, c'est-à-dire la streptomycine, s'est révélé rapidement d'un emploi moins simple qu'on aurait pu l'espérer, dès sa découverte. Si, en général, le BK est naturellement sensible à son action, il peut malheureusement, comme l'ont montré Youmans et ses collaborateurs, s'adapter à ce médicament nouveau.

On comprend dès lors l'intérêt d'essayer de prévoir, par les résultats du laboratoire, les résultats cliniques.

Est-on arrivé à obtenir un parallélisme entre l'étude étalonnée de la résistance in vitro des bacilles tuberculeux à la streptomycine et les résultats thérapeutiques observés au cours de la streptomycinothérapie quotidienne ?

C'est ce que nous voulons surtout étudier. La méthode employée pour titrer la sensibilité des germes a été celle décrite par Karlson, Delaude et Needham. Nous reprendrons, dans le chapitre suivant, le détail des manipulations, et nous exposerons également les avantages de cette méthode.

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Recherches Phtisiologiques de l'Hôpital de Purpan, laboratoire dont la dépendance matérielle relève de la Caisse Nationale de la Sécurité Sociale.

Au seuil de cette étude, nous tenons particulièrement à remercier le Docteur André Delaude, chef du Laboratoire, pour l'aide très amicale qu'il nous a prodiguée au cours de ce travail.

Techniques bactériologiques de mise en évidence des bacilles tuberculeux résistant à la streptomycine

Nous décrirons tout d'abord la technique employée au Laboratoire de Recherches Phtisiologiques du Professeur J. Baudot ; ensuite nous parlerons rapidement des autres méthodes.

I. - Méthode employée à l'Hôpital de Purpan

Les tests pratiqués à Purpan le sont à partir d'une scuche isolée par primo-culture.

Cette méthode est la plus classique : elle nécessite la primo-culture, mais elle permet, par conséquent, de s'adresser indifféremment à des produits pathologiques riches en bacilles ou pauci-bacillaires. Le prélèvement au fil de platine sur la culture initiale permet la mise en suspension homogène des bacilles tuberculeux, indispensable à la précision du résultat. Cette suspension sera ensemencée sur des milieux contenant des concentrations croissantes de streptomycine ; habituellement on utilise un tube témoin sans antibiotique et des tubes contenant 1, 10, 20, 50 et 100 microgrammes de streptomycine par centimètre cube de milieu.

Le milieu employé est le milieu de Delaude, Karlson et Needham. Certains emploient les milieux liquides tels ceux de Dubos ou de Proskauer et Beck modifiés par

Youmans, mais l'emploi de tels milieux, étant donné les grosses variations dans la quantité de bacilles ensemencés, est la cause de modifications considérables des résultats. De plus, ces milieux liquides ne permettent pas une appréciation suffisante de l'importance de la croissance dans les différents tubes et, par conséquent, du nombre relatif des variants sensibles et résistants au sein de la souche étudiée.

Parmi les milieux solides on peut utiliser le milieu de Loewenstein, soit en y incorporant la streptomycine, mais celle-ci subit alors la tyndallisation, soit en mettant en contact sur le milieu une solution de streptomycine et une émulsion bacillaire selon la technique de Froyez. Cette dernière technique peut occasionner des déperditions de l'antibiotique, ou tout au moins sa sédimentation au fond du tube ; de plus, on est obligé d'admettre à priori que l'ensemencement a été réalisé d'une façon homogène sur toute la surface du milieu, ce qui, techniquement, est difficile.

La plupart de ces inconvénients sont supprimés par la technique sur gélose ou jaune d'œuf de Delaude, Karlson et Needham.

A cet effet, la gélose est préparée de manière habituelle, utilisant la formule :

Extrait de bœuf.	3 grs
Peptone.	10 grs
NaCL.	8 grs
Agar-agar.	10 grs

le tout dans un litre d'eau distillée stérile contenant 10 cc. de glycérine.

On chauffe au bain-marie jusqu'à ce que le liquide soit parfaitement homogène ; il est alors réparti dans des flacons de 200 cc. environ, à raison de 120 cc. par flacon. Les flacons sont alors stérilisés à l'autoclave et conservés à la glacière ou à la température du laboratoire.

Pour l'utilisation, on prépare un œufs frais de poule pour chaque flacon ; le jaune seul est incorporé aux 120 cc. de gélose liquéfiée au bain-marie et ramené à une température de 56° environ. Le jaune est versé dans le milieu après que la coque de l'œuf a été brisée à l'aide d'une pince stérile qui sert également à enlever le blanc de l'œuf et à en rendre le jaune homogène. Au préalable, il est pru-

dent de laver les œufs à l'eau savonneuse et de les faire séjourner 15 minutes dans l'alcool à 70°.

On ajoute alors la quantité de streptomycine nécessaire pour obtenir les concentrations finales désirées ; celles-ci doivent être calculées pour un volume de 135 cc., à savoir 120 cc. de gélose plus 15 cc. environ pour un jaune d'œuf. La dose totale de streptomycine doit être contenue dans un centimètre cube de solution aqueuse ; on agite, on se débarrasse de la mousse formée en versant le liquide dans un nouveau flacon stérile, on répartit en tube à raison de 5 cc. de milieu pour chaque tube ; les tubes sont alors inclinés ; dans les 12 heures suivantes, le milieu se durcit et devient propre à l'utilisation. D'une manière habituelle, nous utilisons un tube témoin et des tubes contenant du milieu streptomyciné dans les proportions précédemment indiquées (1, 10, 20, 50 et 100 microgrammes par cc.).

Pour obtenir la suspension bacillaire qui sera ensemencée sur les tubes de culture additionnée d'antibiotique, on effectue un prélèvement sur la plupart des colonies apparues sur la primo-culture. Ces colonies sont broyées au mortier stérile dans une goutte d'eau distillée (PH 2) ou de bouillon ordinaire, on ajoute ensuite un à deux cc. de liquide choisi, de manière à obtenir un flou comparable à celui d'une culture de pneumocoques âgés de 24 heures. Chaque tube de milieu est ensemencé avec 0.10 cc. de la suspension ; il est intéressant de noter que des variations relativement considérables dans la concentration de la suspension ne modifient pas les résultats sur une série de tests ; nous avons pu vérifier ce fait en ensemençant la suspension originale, sa dilution au 1/10 et sa dilution au 1/50 .

Les tubes une fois ensemencés sont placés à l'étuve à 37° pendant 14 jours ; on les laisse, inclinés, pendant 48 h. environ, verticaux ensuite. Au 14e jour, la lecture est pratiquée.

On peut exprimer les résultats soit en indiquant la sensibilité de la souche, c'est-à-dire la concentration minima de streptomycine par centimètre cube de milieu, inhibant la croissance, soit en indiquant la résistance de la souche, ou concentration maxima de streptomycine permettant cette croissance.

Cette technique offre différents avantages :

1° la richesse du milieu permet une bonne croissance, même lorsqu'on s'adresse à une culture déjà âgée ou de faible volume ;

2° les variations dans la quantité de bacilles inoculés ne modifient guère les résultats ;

3° la streptomycine n'étant exposée qu'à une température de 56° conserve toute son activité ;

4° la simplicité de la technique et en particulier la simplicité de la préparation de la suspension bacillaire ; le fait que le milieu préconisé peut être utilisé lorsqu'il n'est pas additionné de streptomycine pour la primo-culture font que ces techniques peuvent être réalisées dans un laboratoire ne possédant qu'un matériel réduit en ce qui concerne la bactériologie ;

5° Et surtout, le milieu solide permet d'apprécier approximativement le nombre relatif de bacilles sensibles et résistants au sein d'une même population bactérienne. Il faut pour cela, comme on le fait au laboratoire de Recherches de Phtisiologie de Purpan, prélever, non pas une colonie ou deux, mais un fragment de chaque colonie poussant sur la primo-culture. Ceci est très important, si l'on se rappelle les travaux de Marjorie Pyle au sujet de l'isolement d'éléments différemment sensibles au sein d'une même primo-culture. En lisant le résultat, on peut ensuite apprécier pour chaque concentration différente de streptomycine le nombre approximatif de colonies ayant poussé. De cette façon, par comparaison, on parvient à connaître, non seulement le degré de sensibilité des germes, mais également le pourcentage de chaque catégorie.

II. - Autres méthodes

Tests pratiqués directement à partir du produit pathologique

A) In vitro (sur lames ou en tubes)

Ces techniques se passant de la primo-culture ont le gros avantage de donner rapidement des résultats ; elles présentent cependant certains inconvénients importants.

Tout d'abord, il est difficile d'obtenir un produit pa-

thologique au sein duquel les bacilles tuberculeux soient répartis de façon homogène. On s'expose donc à de grosses variations dans les doses ensemencées sur les différents tubes, ainsi que dans le nombre des bacilles présents sur les lames, si la méthode de Pryce a été utilisée. Rappelons qu'en pratiquant des cultures banales, bien souvent un seul tube est positif sur les 4 ou 5 qui ont été ensemencés.

Les travaux de Colwell et de ses collaborateurs ont d'ailleurs prouvé que les techniques se passant de primo-culture manquaient dans 2,6 % des cas de révéler la présence de bacilles tuberculeux résistant à la streptomycine et au P.A.S. Ces résultats ont été obtenus en pratiquant des tests sur les mêmes échantillons, soit après primo-culture, soit au contraire directement.

De plus, ces méthodes exposent à une grosse déperdition de l'antibiotique, très difficile à évaluer, soit au cours de la tyndallisation du milieu de Loewenstein, soit au cours de l'évaporation si la streptomycine est placée sur ce milieu après sa stérilisation.

Pour les cultures sur lames enfin, il semble que les bacilles contenus dans les crachats ou dans le liquide gastrique, fixés sur une lame, ne rentrent que difficilement en contact avec l'antibiotique.

Il apparaît donc que si la rapidité de ces méthodes est réelle, elles ne sont valables que pour des cas très particuliers, comme l'ont d'ailleurs précisé les auteurs qui les préconisent.

Il faut ajouter que cette technique a été modifiée par certains auteurs qui mettent les colonies de B.K. en contact avec une solution de tellurite de potassium afin d'obtenir un néorepérage macroscopique précoce. Nous n'avons pas l'expérience de cette méthode ; nous ne pouvons donc pas juger de sa valeur.

B) Sur l'animal

Technique de titrage par voie intradermique chez le cobaye plus fidèle que les autres techniques, mais malheureusement difficilement réalisable dans la pratique hospitalière courante.

Tests par appréciation des différences tinctoriales et morphologiques

Les *BK sensibles* se présenteraient sous forme de corps microbiens non homogènes où il serait facile de reconnaître les granulations monoliformes ; les bacilles seraient d'une couleur assez semblable à celle obtenue avec la coloration de Ziehl-Nielsen classique.

Les *BK résistants* se présenteraient au contraire sous forme de corps microbiens homogènes où il est impossible de distinguer la moindre granulation. Les bacilles seraient d'une couleur rouge brun foncé. Ces résultats sont obtenus par la *technique de Fontes modifiée par Benda et Urquia.*

1° fixer par la chaleur ;

2° colorer à chaud pendant 10' avec un mélange à partie égale de fuschine de Ziehl et violet de gentiane ;

3° laver et décolorer avec NO3H au 1/3 et alcool ;

4° après un deuxième lavage, faire agir pendant 3' la solution de Lugol ;

5° après un dernier lavage, on peut colorer le fond avec une solution de vert de malachite à 2 %. Si on ne fait pas cette dernière coloration, le fond de la préparation reste jaune, ce qui est déjà satisfaisant.

Cette méthode paraît présenter des avantages ; nous sommes en train de l'étudier avec l'aide du Docteur Delaude, par comparaison avec la méthode que nous employons jusqu'ici.

Dans notre travail nous avons utilisé, du point de vue bactériologique, la technique décrite en tête de ce chapitre et nous nous sommes efforcés de voir si les résultats du laboratoire étaient en parallèle avec les résultats cliniques observés sur un certain nombre de malades choisis d'après les règles que nous exposerons au chapitre suivant.

Choix des cas envisagés et critères de la réponse clinique au traitement anti bactérien

Pour juger de cette action nous nous sommes basés sur l'image radiographique, la température, la vitesse de sédimentation, le poids et la quantité d'expectoration.

Quand la radiographie ne nous donnait pas de renseignements ou ne nous permettait pas de conclure à une amélioration, nous étions forcés de juger uniquement par l'évolution des signes fonctionnels et généraux énoncés plus haut. Dans ces cas, nous avons voulu nous montrer particulièrement sévères avant d'accepter ou de refuser un changement dans l'état du malade.

Nous nous sommes alors efforcés de juger, non pas sur un signe isolé, mais d'après une impression d'ensemble.

L'appréciation de cette amélioration due à la streptomycine nous a parfois été rendue délicate par l'intervention d'autres traitements : depuis le repos simple jusqu'à la collapsothérapie en passant par une section de brides venant améliorer un collapsus inefficace en pleine cure de streptomycine.

Ou nous avons pu départager les mérites de chaque traitement, et nous faisions rentrer ces malades dans la statistique, ou nous ne pouvions arriver à ce résultat, soit par pauvreté du dossier, soit par une intrication trop serrée des traitements, alors nous éliminions ces malades de cette statistique dans les cas typiques, ou nous les faisions rentrer dans la catégorie des cas douteux.

Un grand nombre de résultats obtenus au laboratoire n'ont pu être utilisés dans notre statistique parce que le test de sensibilité a été pratiqué dans des circonstances telles qu'elles ne justifiaient pas ou même contre-indiquaient la reprise d'un traitement de streptomycine ; c'est le cas par exemple de malades qui, après une cure de streptomycine, se sont révélés des porteurs de bacilles résistants.

Les cliniciens avaient attendu le résultat du test à la suite duquel ils ne se sont pas cru autorisés à reprendre un traitement par l'antibiotique. Pour ces malades résistants, seuls rentrent dans notre statistique ceux pour qui la reprise du traitement streptomyciné a été effectué avant le résultat du laboratoire.

Par contre, la presque totalité des malades porteurs de germes sensibles a pu être utilisée.

De deux choses l'une, ou ils n'avaient jamais reçu de streptomycine, ou ils avaient déjà reçu un traitement streptomyciné et leurs bacilles n'étaient pas devenus résistants. De toutes façons on pouvait conclure qu'avant leur traitement, si traitement il y avait, la sensibilité de leurs germes était la même que celle observée après leur cure. Conclusion qu'il était, bien entendu, impossible de faire pour les malades porteurs de germes résistants après traitement.

A côté de ces difficultés qui nous ont obligés à éliminer de notre travail un grand nombre de malades, nous nous sommes heurtés, dans certains cas, à des difficultés purement cliniques pour apprécier l'action du traitement streptomyciné dans le sens d'une aggravation, d'une amélioration ou d'une inefficacité absolue.

Statistique

Notre statistique est basée sur 141 malades pour lesquels nous avons pu avoir, d'après les critères ci-dessus énoncés, un bilan de l'état de la maladie avant et après la ou les cures de streptomycine.

Nous avons classé les malades en trois catégories, suivant qu'ils étaient sensibles à 1 ou 10 y, résistants à 50 y ou plus, et résistants à 10 y et sensibles à 50. Cette division provenait de la technique employée jusqu'à ce jour par le laboratoire de recherches phtisiologiques.

Nous verrons, dans la conclusion, que cette façon de faire est, à l'heure actuelle, heureusement modifiée.

Pour chacune de ces trois catégories de malades, nous avons classé les résultats des cures de streptomycine en trois autres catégories :

1) nettement améliorés ;
2) pas améliorés ou aggravés ;
3) discutables.

Nous comptons d'abord fournir la statistique brute et ensuite étudier de plus près :

1) les résultats paraissant paradoxaux ;
2) les résultats étiquetés comme discutables.

Toutefois, nous verrons en premier lieu les causes qui expliquent ces faits paradoxaux.

Parallélisme entre les résultats cliniques et bactériologiques étudiés chez 136 tuberculeux pulmonaires

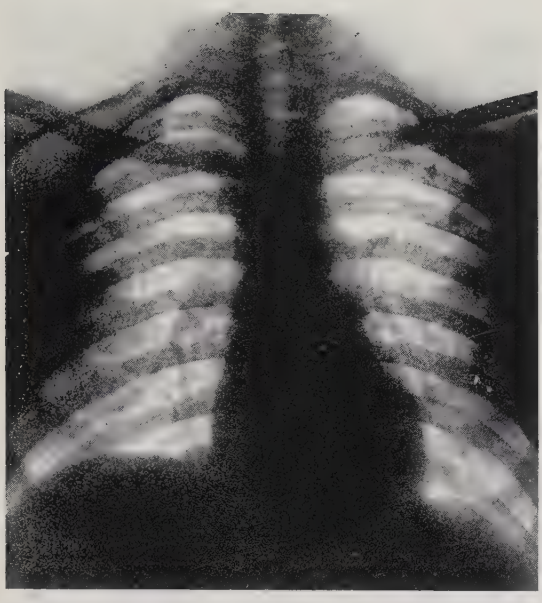
Résistance de la souche en γ par cc. de milieu	R= 1 γ S= 10 γ (79 cas)	R= 20 γ ou + (43 cas)	10 < R < 20 (14 cas)
Nettement améliorés	72	4	7
Non améliorés ou aggravés	4	37	5
Améliorations discutables	3	2	2

Nous voyons donc que sur 79 tuberculeux pulmonaires traités par la streptomycine et dont la flore bactérienne était sensible à celle-ci, 72 fois une amélioration clinique indiscutable a été obtenue. D'autre part, sur 43 tuberculeux pulmonaires traités également par la streptomycine mais dont la flore bactérienne était résistante à l'antibiotique, 4 fois seulement une amélioration clinique a été obtenue.

Nous avons donc un pourcentage de parallélisme qui est, soit de 93,5 % si nous n'envisageons que les 8 cas vraiment paradoxaux (les 4 malades à flore bactérienne résistante à 50 y, et ayant quand même obtenu une amélioration clinique et les 4 malades porteurs de germes sensibles, et n'ayant obtenu aucune amélioration) ou de 90 % si nous ajoutons à ces cas les 5 malades étiquetés discutables.

Remarquons que nous n'admettons pas dans ce pourcentage les malades résistant à 10 y et sensibles à 20 y car, comme nous le verrons plus loin, il est bien connu que ces cas réagissent au traitement d'une façon assez imprévisible.

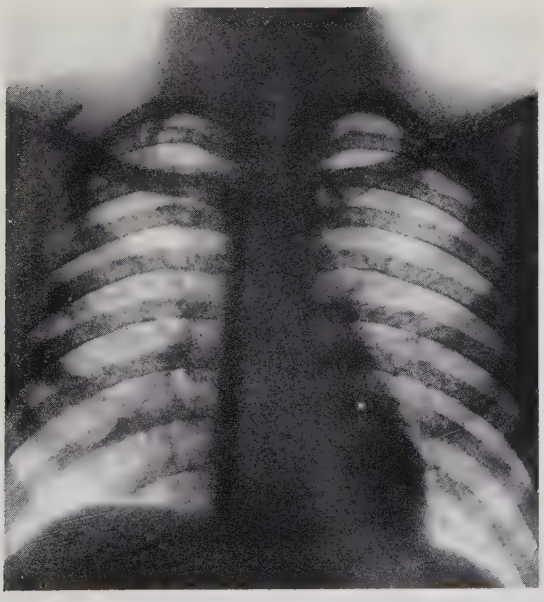
Nous allons exposer maintenant en détail quatre exemples cliniques qui nous montreront, les uns, le paral-



M. F... Jean

Radiographie pratiquée lors de la 2e hospitalisation

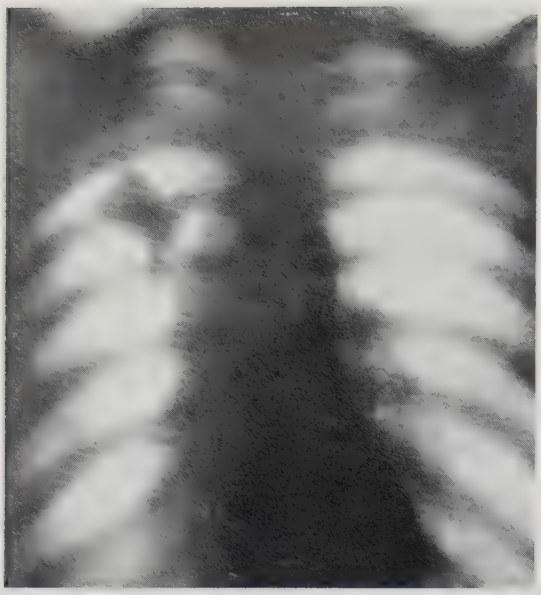
Opacités micronodulaires bilatérales



M. F... Jean

Radiographie pratiquée après 6 mois de traitement

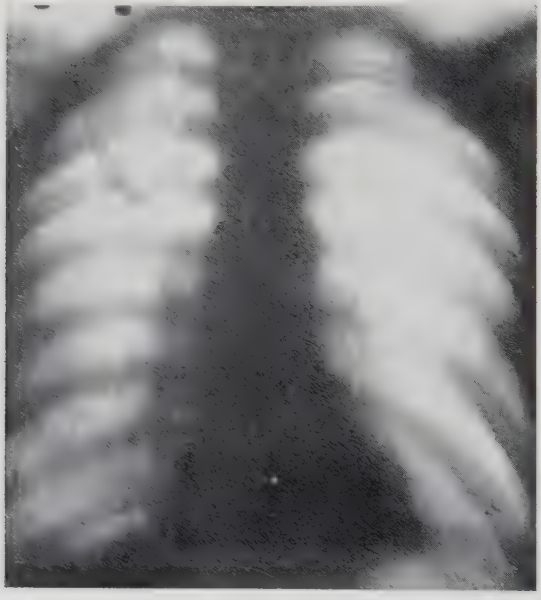
Disparition presque complète, bien que mal visible sur la reproduction du cliché, des opacités micronodulaires visibles sur la radiographie précédente



M. DEC... André

Tomographie du 6-7-50 (coupe pratiquée à 6 cm. du plan post.)

Infiltrat s. clav. non homogène



M. DEC... André

Tomographie après traitement streptomyciné
(coupe pratiquée à 6 cm. du plan post.)

Disparition presque complète de l'infiltrat visible le 6-7

M. P... Antoine

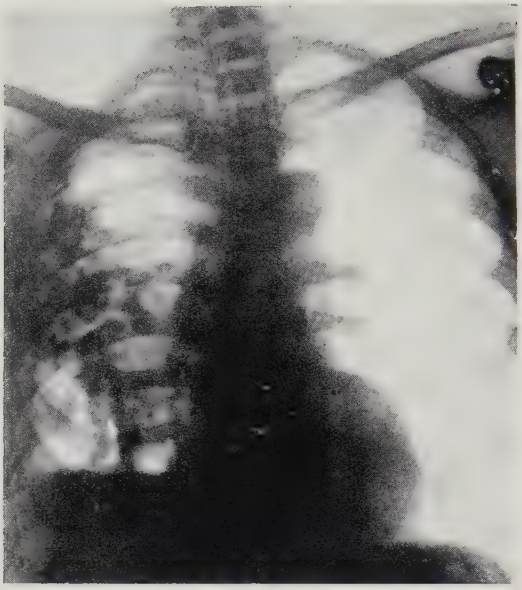
Radiographie pratiquée à l'entrée

Opacités de type B-P avec présence de plusieurs excavations

M. P... Antoine

Radiographie pratiquée après 2 cures de 21 gr. de streptomycine

Mêmes images qu'avant traitement



M. M... Clément

Radiographie avant le traitement

Fibrothorax, calcifications pleurales, cavité hydroaérique

M. M... Clément

Radiographie après le traitement

Images inchangées

lélisme parfait entre les résultats bactériologiques et les résultats cliniques obtenus au cours du traitement par la streptomycine, les autres, la discordance indiscutable entre le laboratoire et la clinique.

1. — *F... Jean, 21 ans, entre dans le Service du Professeur Tapié, le 21 janvier 1948, avec le diagnostic de miliaire laryngée et pulmonaire.*

Les premiers signes d'imprégnation bacillaire semblent remonter au mois d'avril 1947, époque à laquelle l'état du malade nécessite une hospitalisation de trois semaines à l'Hôpital de Montauban pour un « voile » au sommet du poumon droit. La cuti-réaction est alors positive, mais plusieurs bacilloscopies restent négatives. Le malade sort de l'hôpital en bon état général, les images radiologiques ayant presque totalement disparu.

Le 13 août 1947 s'installe une pleurésie droite que l'on ponctionne une fois et qui évolue un mois environ. Au bout de ce temps, l'état général redevient bon avec reprise de poids importante, apyrexie et une radio pulmonaire montre la disparition totale du voile du sommet droit, mais un cul de sac droit comblé.

Le bon état général se maintient jusqu'en novembre 1947. A ce moment apparaît une légère gêne à la déglutition, bien que par ailleurs le malade ne se plaigne de rien. Un examen radiologique systématique, cependant pratiqué, permet de découvrir une image granulique. Par ailleurs, les signes laryngés vont en s'accentuant, des adénopathies cervicales et sous-maxillaires apparaissent. Un examen de crachats montre des B.K. en abondance. Le malade est alors envoyé à l'Hôpital de Purpan où il entre, le 21 janvier 1948, pour y subir un traitement à la streptomycine.

A l'entrée, le malade amaigri, anorexique, présente une grosse gêne à la déglutition, mais pas d'autres signes fonctionnels : en particulier, pas de dyspepsie, pas de toux, pas d'expectoration. La température ne dépasse pas 38°. L'examen physique s'avère à peu près négatif : simple respiration rude au niveau du sommet gauche et diminution de l'intensité respiratoire à la base droite.

Par contre, la radio révèle l'existence d'une miliaire pulmonaire. L'expectoration est fortement bacillifère.

Du point de vue laryngé, un examen O.R.L. permet de porter le diagnostic de maladie d'Isambert. Par ailleurs, l'examen viscéral s'avère entièrement négatif, en particulier aucun signe de dissémination méningée. Le traitement par la streptomycine est ensuite institué à raison de 1 gr. 5 par voie générale.

Après un mois de traitement, les phénomènes laryngés disparaissent complètement. Les bacilloscopies sont négatives, le poids a augmenté, mais le malade est toujours subfébrile. Cependant, il est autorisé à rentrer chez lui et quitte le service, le 23 février 1948, après 28 gr. de streptomycine. Au cours de son séjour à domicile, l'état général s'améliore progressivement, l'asthénie disparaît, le poids suit une courbe toujours ascendante et il ne persiste aucun

trouble pharyngo-laryngé. En outre, le malade est toujours surveillé radiologiquement.

Le 16 juin 1948, il ressent brusquement des céphalées frontales accompagnées de vertiges et de quelques nausées. La température est à 38°. Le 19 juin se surajoutent des vomissements en fusée et une constipation opiniâtre. Il n'y a pas de phénomènes délirants, pas de troubles sphinctériens, pas de troubles de la motricité oculaire, mais une photophobie intense. Il est hospitalisé une deuxième fois, le 22 juin 1948, dans le Service du Professeur Tapié.

Les signes généraux sont marqués, l'asthénie et l'anorexie sont totales. Le trépied méningétique est complet ; les signes méningés sont nets : raideur de la nuque, Kernig, Brudzinski, raie méningitique. En outre, abolition des réflexes rotuliens et achilléens, mais pas de Babinski.

L'examen viscéral est négatif. La radiographie pulmonaire montre une régression nette de la miliaire. Le fond d'œil est normal. Le L.C.R. clair, hypertendu, contient 96 cellules, 1 gr. 20 d'albumine et 6,7 de chlorures.

Dès lors, le malade est mis d'urgence à la streptomycine :

— par voie générale : 2 gr./jour en 6 injections ;

— par voie in/rach. lomb. : 0.05 à raison d'une injection tous les 2 jours pendant 6 jours, puis tous les 3 jours.

La température descend progressivement pour avoisiner la normale au bout d'une dizaine de jours, mais se stabilise aux alentours de 37° 5 jusqu'au 1er octobre où s'installe l'apyrexie.

Parallèlement, l'état général s'améliore, les signes méningés s'estompent peu à peu ; des radios pulmonaires répétées montrent une régression progressive des images granuliques. Le fond d'œil est toujours normal, mais le L.C.R. ne revient pas à la normale. Le traitement intra/rachidien est arrêté, le 17 août, après 10 injections, soit une dose totale de 0 gr. 50, cependant que le taux des chlorures est à 6,70, l'albuminorachie à 2 gr. 1 et les cellules au nombre de 143.

Seule est continuée la streptomycine par voie générale à raison de 2 gr. par 24 heures en 4 injections, à partir du 23 septembre, puis de 1 gr. 5 en 3 injections, à partir du 10 décembre, qu'on poursuit jusqu'au 21 janvier 1949, date à laquelle le malade a reçu 358 gr. de streptomycine depuis le début de sa méningite auxquels il faut ajouter 28 gr. antérieurement administrés.

A ce jour, l'état général est excellent, le malade est apyrétique, la reprise de poids a toujours été régulière, la miliaire a disparu radiologiquement, le fond d'œil est normal, les signes méningés ont disparu, le L.C.R. est sensiblement normal.

Un examen O.R.L. révèle l'existence d'un hypoexcitabilité labyrinthique bilatérale, plus accusée à gauche, en rapport avec une intolérance probable à la streptomycine. Le malade sort du service, le 21 janvier, avec le diagnostic de « guérison actuelle ».

Cependant, après 2 mois d'apyrexie complète, sous traitement, la température reprend, le 21 mars, et augmente progressivement

jusqu'au 28 où elle avoisine 40°, ce qui nécessite une nouvelle hospitalisation.

A ce moment, le malade présente une somnolence très accusée, rejoignant presque le subcoma et se plaint d'une douleur au niveau de l'hypochondre droit. La palpation révèle en effet l'existence d'un point vésiculaire.

Il se tient en chien de fusil dans son lit, mais il n'existe pas de Kernig, ni de signes méningés, cependant que les réflexes achilléens et rotuliens sont abolis. L'image radiologique est normale. Le fond d'œil montre un léger flou papillaire bilatéral. Le L.C.R. recueilli par P.L. contient 6,70 *de chlorures,* 1,30 *d'albumine et* 354 *cellules.*

....L'examen direct du culot de centrifugation n'a pas été fait, mais de nombreuses colonies de B.K. poussent rapidement sur Lœwenstein.

La streptomycine est reprise immédiatement :

— par voie générale : 2 gr. en 6 injections ;

— par voie I./R. sous/occip. : 0.05 à raison d'une injection tous les 2 jours pendant 15 jours.

La température tend à descendre progressivement pour atteindre 37°, le 13 avril, mais il n'y a pas d'apyrexie nette.

Le 1er avril s'installe une hemiplegie droite avec paralysie faciale gauche et aphasie. Malgré cela, le malade est conscient et moins obnubilé que précédemment.

Cependant, le L.C.R. n'a aucune tendance à la normalisation, le taux de chlorures demeure anormalement bas, tandis que l'albumine et les cellules ne diminuent pas.

L'hémiplégie toutefois est en voie d'amélioration lente, l'aphasie est moins nette, mais il persiste de gros troubles trophiques et de la motricité au niveau des membres supérieur et inférieur droits.

Le 1er juillet, la manœuvre de Queckenstedt révélant un blocage haut situé, on injectera la streptomycine par voie sphénoïdale dont on fera en tout 5 ponctions en alternant avec la voie sous-occipitale.

A partir de ce jour-là, on associe en outre la para-amino-salicylique à la streptomycine à raison de 18 gr. par jour per os jusqu'au 22 août. Malgré ce traitement, les signes généraux s'aggravent, le malade présente une obnubilation progressive qui évolue peu à peu vers le coma ; le fond d'œil est toujours le siège d'un œdème bilatéral, et, bien que l'on ait pratiqué deux injections in/rach. de sulfones, le 2 et le 7 septembre, à raison de 0 gr. 05, on ne pourra enrayer l'évolution fatale qui se produira, le 8 septembre, le malade étant en encéphalite.

Il aura reçu, à ce jour, au cours de sa dernière hospitalisation :

— 355 gr. de streptomycine par voie générale;

— 1,7 de streptomycine par voie I./R.;

— 870 gr. de P.A.S. per os;

— 0.10 de sulfones I./R.

ce qui porte à 741 gr. la dose totale de streptomycine par voie générale et à 2 gr. 20 la dose I./R.

Il est intéressant de noter que ce malade a été amélioré deux fois d'une façon très nette par une cure de streptomycine et qu'au cours de son troisième séjour hospitalier on a assisté à une aggravation considérable sous streptomycine, terminée d'ailleurs par la mort, au moment où le laboratoire décelait la streptomycino-résistance des bacilles de ce malade à 100 y.

2. — *M. Dec... André, cultivateur, âgé de 43 ans, est entré, le 5 juillet 1950, dans le Service du Professeur Tapié pour bilan pulmonaire. Il était envoyé par le Professeur Laporte qui avait diagnostiqué une bacillose pulmonaire.*

Ce malade avait subi un contage bacillaire massif et prolongé, en janvier 1950, en soignant une parente.

Depuis mars, il avait présenté de l'amaigrissement, de l'asthénie et une température à 37°-38° avec, vers la mi-mars, un petit épisode fébrile à 39° suivi d'une défervescence peu franche, accompagnée d'une toux et d'une expectoration muco-purulente discrète. Ces troubles auraient été rapportés par son médecin à une « infection intestinale » en raison des antécédents colitiques de ce malade. A la fin du mois de juin, une reprise de la température à 39° fait penser à une typhoïde, une hémoculture négative est pratiquée. Quelques temps plus tard, le malade est adressé au Professeur Laporte.

A son entrée, M. Dec... est amaigri, présente une température à 38°-38,5° ; il tousse et il crache. L'examen physique est négatif

Une radiographie pratiquée, le 5 juillet, nous montre la présence dans la région sous-claviculaire droite d'un infiltrat dense mais d'aspect non absolument homogène. Des tomographies précisent les contours de cet infiltrat plus particulièrement sur les coupes se situant à 5, 6, 7, 8 et 9 cm. du plan post. et montrent l'absence de caverne vraie.

La bacilloscopie est positive et un test de sensibilité des B.K. est pratiqué, le 7 juillet, qui montre la sensibilité des B.K.

Le malade est alors renvoyé chez lui où il reçoit 40 cgr. de streptomycine.

Le 31 août, il est hospitalisé à nouveau pour bilan, après traitement. Le malade a grossi de 6 kg. en 5 semaines. La toux et l'expectoration ont presque complètement disparu. La température est normale.

Une radiographie et des tomographies montrent la disparition presque complète de l'infiltrat visible au début de juillet. Il ne subsiste qu'une ombre presque linéaire à bords nets d'aspect nettement cicatriciel. La bacilloscopie est négative.

Nous voyons qu'ici aussi le parallélisme a été complet entre la clinique et le laboratoire.

3. — *M. P... Antoine, 40 ans, forgeron, a été hospitalisé, le 23 février 1950, dans le Service du Professeur Tapié. Son médecin envoie ce malade pour confirmer un diagnostic de bacillose pulmonaire qu'un épisode aigu lui avait fait suspecter.*

Episode aigu survenu au début du mois de février, mais précédé d'une période de quelques semaines pendant laquelle le malade avait présenté une expectoration muco-purulente et de la toux non influencées par la pénicilline. Ceci joint au fait que le malade ressentait une asthénie très nette depuis son retour d'Allemagne où il avait séjourné deux ans et demi dans de mauvaises conditions alimentaires, avait naturellement fait penser à la bacillose.

La tuberculose ayant été rapidement prouvée radiologiquement et bactériologiquement, le malade est adressé au Centre de phtisiologie.

A son entrée, il se présente comme un malade amaigri, anorexique et asthénique, toussant et crachant abondamment. L'examen révèle la présence de râles crépitants et de râles bronchiques dans les deux champs pulmonaires. La radiographie nous montre une tuberculose bilatérale polyexcavée.

De son côté, le laboratoire révèle la présence de B.K. dans l'expectoration du malade.

Dès que la tuberculose a été prouvée, le malade a été mis à la streptomycine. Il a reçu une première série de 21 gr., du 24 février au 15 mars. Le 24 février, un test a été pratiqué et a montré la résistance de la flore microbienne pulmonaire (R 50 y — S 100 y.).

Du 21 mars au 10 avril, le malade a reçu une deuxième cure de 21 gr. de streptomycine. Il a reçu également 12 gr. de P.A.S., du 20 avril au 6 mai 1950.

Ce traitement n'a apporté que peu de changement. L'état général s'est amélioré (gain de poids de 3 kg.). La vitesse de sédimentation est passée de 39 % à 20 %. Mais, par contre, la température est restée à 38°-38° 5. La toux et l'expectoration subsistaient bien que légèrement diminuées. Des râles crépitants et humides étaient toujours perçus, l'expectoration contenait toujours des B.K. et la radiographie nous montrait des images semblables à celles de la radiographie pratiquée à l'entrée.

Nous voyons qu'ici encore le parallélisme est pratiquement complet entre les résultats du laboratoire ayant montré la résistance des BK de ce malade, et l'évolution clinique après deux cures de streptomycine, l'une juste avant, l'autre juste après le test de sensibilité.

Ce malade, bien qu'ayant une forme jeune de T.B.C. forme réagissant en général très bien au traitement par les antibiotiques, n'a pas été influencé par la streptomycine.

4. — *M. X... Clément, 59 ans, retraité de la S.N.C.F., est entré, le 25 mai, dans le Service du Professeur Baudot pour bilan pulmonaire.*

Ce malade en dehors d'une pleurésie séro-fibrineuse à l'âge de 20 ans et d'une bronchite chronique n'avait aucun antécédent pathologique.

Le 6 janvier, il présente un épisode pulmonaire aigu avec élévation thermique à 40°, frissons, point de côté.

Cet épisode aigu n'a pas cédé à la pénicilline. La température est restée à 38° et le malade a commencé à présenter de la toux ramenant une expectoration muco-purulente abondante.

Un mois plus tard, une dyspnée brutale surprend le malade, lors d'un effort. Cet incident est suivi d'une légère élévation thermique.

Le Docteur Lyon, appelé, diagnostique un hydro-pneumothorax.

La bacilloscopie étant positive, il fait alors rentrer le malade au Centre de Phtisiologie.

A son entrée, celui-ci est très amaigri, dyspnétique, cyanosé, il a une toux grasse ramenant une expectoration muco-purulente abondante et sa température est à 38°.

L'examen révèle la présence d'une matité droite d'un souffle tubaire et de râles bulleux surtout perceptibles dans la région sous-claviculaire droite au niveau de la base. Le phénomène de succussion hippocratique est perceptible.

Une radiographie nous montre à droite la présence d'un fibrothorax accompagné de déviation trachéale, de calcifications pleurales disséminées en nappe non homogène dans les tiers supérieur du poumon et, au niveau de la base, d'une cavité hydroaérique avec deux niveaux liquides. A gauche, nous voyons des calcifications pleurales disséminées et une hyperclarté due à un emphysème compensateur.

L'examen de l'appareil cardiovasculaire est négatif du point de vue clinique.

La radioscopie nous montre une aorte déroulée et une légère augmentation du ventricule gauche.

L'électrocardiogramme révèle une légère déviation à gauche de l'axe électrique.

La tension est à 18.5/10.

Une ponction permet de retirer 100 cc. d'un liquide verdâtre, l'épreuve au bleu de méthylène montre la présence d'une fistule bronchopleurale.

Le malade a reçu 50 gr. de streptomycine associé au P.A.S. Un test pratiqué après le traitement révèle la sensibilité des B.K.

Pourtant, le traitement n'apporte aucune amélioration au malade. Le bilan clinique, radiologique et bactériologique pratiqué après le traitement est identique au bilan initial.

Nous voyons qu'ici ce malade bien qu'ayant des BK sensibles à la streptomycine n'a pas été influencé par celle-ci.

Il semble que la responsabilité de cet échec paradoxal soit due à la présence de la fistule B.P. et à l'ancienneté des lésions. Nous connaissons, en effet, l'inefficacité de l'antibiotique au cours des pleurésies purulentes tuberculeuses, ceci pour des raisons multiples qu'il serait trop long d'envisager ici.

Nous voyons donc qu'en général les résultats cliniques sont ceux que les résultats bactériologiques peuvent nous faire prévoir. Mais que, dans quelques cas, il y a discordance complète entre le laboratoire et la clinique. Nous allons voir maintenant si on peut trouver une explication biologique possible à propos des cas où l'on observe cette discordance.

Explication des cas paradoxaux

Essayons tout d'abord de voir comment naît la streptomycino-résistance des BK.

Les cavernes tuberculeuses, et plus particulièrement les cavernes jeunes, où l'évacuation du caseum ramolli n'est pas encore terminée, étant habitées par un très grand nombre de bacilles, ont de ce fait plus de chances de contenir des germes naturellement adaptables à la streptomycine. On sait, en effet, depuis Marjorie Pyle que quelques individus (d'un ordre de 2 sur 105) au sein de la population bactérienne totale chez un même malade, avant même le début du traitement, sont naturellement résistants. Il ne faut pas oublier également que la libre arrivée d'oxygène dans la caverne, tout au moins tant que la bronche de drainage conserve sa perméabilité, favorise le pullulement bacillaire.

La multiplication rapide des bacilles entraîne tout d'abord l'apparition plus abondante de variantes résistantes (celles-ci naissent en effet par mutation (Demerec) et les mutations sont plus nombreuses lorsque la cellule bactérienne se divise plus activement) et une plus importante multiplication de ces variantes spontanément apparues.

Par contre à l'opposé, au sein des granulations, des nodules et des infiltrations homogènes où le caseum est surtout solide, on trouve peu de bacilles et par conséquent peu de bacilles résistants.

Et entre ces deux groupes de lésions, il est évident que de nombreux cas intermédiaires peuvent se rencontrer. Ces

considérations anatomo-bactériologiques nous font comprendre facilement l'explication d'une catégorie de cas apparemment paradoxaux.

En effet, si nous prenons l'exemple d'un malade quelconque porteur d'une caverne bacillifère d'infiltrats homogènes et chez qui un test a révélé une nette résistance, malgré l'amélioration clinique indiscutable des infiltrats, nous pouvons penser à juste titre que les BK résistants cultivés provenaient de la caverne et que les infiltrats ne contenaient que des BK sensibles.

Deux autres facteurs favorisant la streptomycino-résistance des BK peuvent être envisagés. La streptomycine détruisant les bacilles sensibles, on peut penser avec Canetti que les bacilles résistants ont à leur disposition la totalité des substances nutritives présentes dans le foyer, augmentées peut-être encore par la destruction même des bacilles sensibles.

Il faut envisager également le rôle de la vascularisation des lésions.

Trois cas sont schématiquement possibles :

— ou nous sommes en face d'une lésion pratiquement exclue telle qu'une vieille caverne à coque fibreuse : ces bacilles resteront sensibles car ils ne seront pas mis en contact avec la Streptomycine et aucune amélioration clinique ne sera évidemment obtenue ;

— à l'opposé nous pouvons avoir des lésions où la vascularisation est bien conservée : miliaire, tuberculoses pulmonaires infiltratives diffuses ou mêmes cavernes jeunes bien drainées avec très peu de caseum ; dans ces cas nous avons toutes les chances d'obtenir une amélioration clinique et de ne pas voir apparaître de souches résistantes ;

— entre ces deux catégories nous pourrons nous trouver en présence de lésions mal drainées et moyennement vascularisées, renfermant beaucoup de bacilles. Ici dès le début, la streptomycine donne un certain résultat, mais rapidement les doses de streptomycine arrivant au contact des germes étant insuffisantes et le nombre de bacilles étant élevé, nous voyons se développer de nombreuses souches résistantes et nous assistons à l'arrêt de l'amélioration clinique observée au début du traitement.

Mentionnons également un facteur d'ordre anatomique qui pourrait expliquer certains faits paradoxaux : la notion de lésions tuberculeuses communiquant ou non avec les bronches ; on peut assister par exemple à la fermeture d'un foyer sensible et à la réouverture d'un foyer résistant ; ou du phénomène inverse : le retour temporaire des émissions bacillaires vers la sensibilité par fermeture d'un foyer résistant et ouverture d'un foyer sensible (Crofton et Mitchison). Ainsi, des conditions anatomiques particulières peuvent réaliser un retour apparent vers la sensibilité qu'on sait être bactériologiquement impossible.

De plus, les procédés habituels ne nous renseignent pas suffisamment sur la proportion des bactéries restées sensibles par rapport aux bactéries résistantes. En effet, les tests sur milieux solides ne permettent qu'une appréciation grossière de pourcentage et bien souvent les tests sur milieux liquides ne permettent pas du tout cette appréciation. Et si, par exemple, une souche ne renferme que quelques germes résistants pour un nombre important de germes sensibles, seuls les germes résistants risquent d'être étudiés.

Ceci est très important si l'on se rappelle les travaux de Steenken et Wolinsky qui ont montré, en inoculant les cobayes avec des souches comprenant un pourcentage variable de germes sensibles et de germes résistants, que la streptomycine devient de plus en plus efficace dès que la proportion de BK résistants descend au-dessous de 10 % par rapport au nombre de la population bactérienne totale.

On saisit, dès lors, la raison d'une amélioration clinique à l'encontre d'un test indiquant la streptomycinorésistance d'une souche qui, au départ, ne comprenait pourtant qu'une très faible proportion de bacilles de Koch résistants.

Quand on analyse ainsi les faiblesses des méthodes actuelles du laboratoire, il est remarquable en somme d'obtenir un pareil parallélisme entre ses résultats et ceux de la clinique. Ce qui tendrait à objectiver le fait, que la flore bactérienne d'un malade est en général ou franchement sensible ou franchement résistante sur le plan pratique.

Il est néanmoins souhaitable de trouver un moyen qui

nous permette de diminuer encore ces paradoxes dus aux méthodes de laboratoire.

Nous devons d'ailleurs signaler à ce sujet, et nous en reparlerons plus loin, que Delaude a récemment amélioré la méthode employée au laboratoire de Purpan en ajoutant pour chaque test un milieu dosé à 20 y de streptomycine par centimètre cube et, de ce fait, il nous semble qu'est ainsi éliminée une catégorie de cas paradoxaux. En effet, il était généralement admis, jusqu'à présent, que les malades porteurs de souches incapables de se développer dans un milieu contenant 10 y de streptomycine par cm3 de milieu, réagissaient favorablement au traitement, que les malades porteurs de souches poussant dans un milieu contenant 50 y par cm3 ne réagissaient pas, et que les cas intermédiaires de malades porteurs de souches poussant dans un milieu à 10 y de streptomycine et ne poussant pas dans un milieu à 50 y réagissaient d'une manière inégale.

Or, il semble que les malades porteurs de souches résistantes à 20 y peuvent être classés dans les résistants complets, ce qui diminue fortement la catégorie des résistants discordants.

Nous devons encore ajouter que le rôle des facteurs propres de défense de l'organisme peut intervenir également pour expliquer certains cas paradoxaux.

Il semble en effet prouvé que l'action de la streptomycine est influencée par le terrain tuberculeux. Si nous prenons comme critères de ce terrain tuberculeux, la cutiréaction, la vitesse de sédimentation et la formule sanguine, nous pouvons observer facilement les modifications apportées à ces trois éléments par la streptomycine, ou même, quant à l'allergie, voir avec Jansen que la streptomycine agit mieux sur les animaux allergiques que sur ceux qui ne le sont pas.

Nous comprenons donc que ce facteur terrain, avec tout ce qu'il comporte d'inconnues, peut également fausser les résultats.

D'ailleurs, comme le dit Delaude dans sa thèse, il est bon de rappeler le caractère capricieux de la maladie tuberculeuse. Avant la streptomycine, on observait des poussées ou des améliorations inexplicables et l'on ne peut évi-

demment pas espérer maintenant un parallélisme mathématique entre la clinique et le laboratoire.

Pour terminer ce chapitre, ajoutons une notion un peu particulière valable avant tout sur le plan pratique. On sait, en effet, que certains malades porteurs de souches sensibles à la fin de leur cure streptomycinée, deviennent les hôtes de souches résistantes dans les mois qui suivent l'interruption du traitement. Il ne faudrait donc pas commettre l'erreur de juger rétrospectivement l'action d'une cure de streptomycine par rapport à un test pratiqué plusieurs semaines ou plusieurs mois plus tard. D'où l'intérêt de multiplier les tests : nous en reparlerons d'ailleurs plus loin.

Nous nous proposons maintenant d'étudier pour certains faits que nous venons d'invoquer, afin d'expliquer les cas apparemment paradoxaux, le moyen de prouver leur bien fondé sur le plan clinique et, ensuite, nous essaierons de voir les moyens de diminuer ou de faire disparaître l'importance de ces causes d'erreur.

Etudions tout d'abord le cas

Des lésions anatomiques différentes chez un même malade contenant les unes des BK résistants, les autres des BK sensibles :

Comment prouver l'existence et l'importance pratique de ce cas :

A) Par l'étude des tuberculeux atteints de localisations multiples

En général, lorsqu'on étudie la sensibilité des BK d'origine pulmonaire, on ne peut évidemment pas savoir de quelles lésions proviennent les bacilles expectorés.

Le tout est donc de rechercher des malades atteints de plusieurs localisations tuberculeuses au sein desquelles un prélèvement électif pourra être pratiqué.

α) Tuberculose pulmonaire et méningite tuberculeuse

Citons ici le cas rapporté par Bariety d'un malade

qui était atteint d'une tuberculose ulcéro-caséeuse suivie de méningite et chez qui on avait trouvé des BK résistants dans les secrétions bronchiques et sensibles dans le L C.R.

Ce cas peut nous permettre, en effet, de prouver d'une certaine façon l'existence de BK réagissant d'une façon différente à la streptomycine au sein de la population bactérienne ganglio-pulmonaire. Les uns provenant de l'expectoration et devenus résistants, les autres propagés de la sphère ganglio-pulmonaire aux méninges et restés sensibles.

b) Tuberculose pulmonaire et pleurale associée

Nous citerons ici trois cas étudiés par Canetti et Saenz :

Dose totale de streptomycine	Titre de la souche isolée des crachats	Titre de la souche isolée du liquide pleural
132 grs	R 20 y	R 1000 y
128 grs	R 20 y	R 1000 y
80 grs	négatif	5 1000 y

Nous voyons que chez deux de ces malades il y a une nette différence entre la sensibilité des germes provenants de l'expectoration et des germes provenant du liquide pleural.

B) Par l'étude des pièces d'exérèse

Nous donnerons ici le résultat d'un travail effectué par C. Canetti et A. Saenz. Ces auteurs montrent les grandes différences de sensibilité des souches de BK provenant de lésions pulmonaires différentes chez un même malade.

1° 24 poumons de sujets tuberculeux ayant été soumis à la streptomycine sont étudiés quant à la résistance des bacilles isolés de différentes lésions. Dans 8 cas, les souches isolées des différentes lésions d'un même malade ont toutes le même titre ; dans 5 cas, les titres diffèrent légèrement sans que les différences soient sûrement significatives ; dans 11 cas enfin, les titres diffèrent fortement et traduisent de réelles différences de sensibilité entre les souches considérées. Dans 7 de ces 11 cas, il y a coexistence de lésions à bacilles sensibles et de lésions à bacilles

résistants (dépassant 1.000 y dans 5 cas) ; dans 4 cas, il y a coexistence de lésions à bacilles faiblement résistants et de lésions à bacilles fortement résistants ;

2° C'est chez des sujets n'ayant pas été traités pendant très longtemps et dont le traitement ne remonte pas trop loin, que l'on a le plus de chances d'isoler des souches de sensibilité différente.

Comment diminuer ou faire disparaître l'importance de ces causes d'erreur

Essentiellement en multipliant le nombre de tests chez les malades en cours de traitement par les anti-biotiques et en pratiquant systématiquement ces tests à des moments précis.

Il ne faut surtout pas faire pratiquer un test un peu au hasard soit parce que le malade réagit mal au traitement, soit uniquement chez des malades ayant reçu déjà de grosses doses d'antibiotiques, mais au contraire au début et à la fin de chaque série d'antibiotiques et si celle-ci se prolonge en cours de série.

Cette façon de faire permettra de juger l'action de la streptomycine pour chaque série, d'une manière rigoureuse. Il est utile ici de signaler un cas particulier qui se comprend facilement. Nous avons répété qu'il est impossible de juger rétrospectivement du parallélisme entre l'action de la streptomycine et un test pratiqué quelques mois plus tard.

Mais il est évident que toute différente est la situation, la résistance de BK à la streptomycine étant une chose durable, dans le cas d'un test pratiqué quelques mois après une série d'antibiotiques ayant révélé la sensibilité des bacilles. Dans ce cas en effet on peut être certain, les bacilles étant sensibles à une certaine date, qu'ils l'étaient également dans les mois qui précèdent cette date.

Enfin ceci ne change en rien le fait qu'il faut pratiquer des tests avant et après chaque série.

Nous insisterons tout particulièrement sur la nécessité de pratiquer également des tests, avant toute injection de streptomycine, même chez les malades n'ayant jamais été traités par les antibiotiques.

En effet, les cas de malades résistant d'emblée deviennent plus fréquents.

Voici les résultats obtenus au Laboratoire de Phtisiologie de Purpan :

Sélection dans le temps des souches de bacilles tuberculeux résistants à la streptomycine

Sensibilité à la streptomycine des souches de BK. isolées chez des tuberculeux pulmonaires jamais traités par l'antibiotique.	DATES	Nombre des souches étudiées	Nombre des souches résistantes à 20 γ ou ×	Pourcentage des souches résistantes
	1946 1947 1948	551	0	0%
	1951	52	12	23%

Nous voyons donc qu'au cours des années 46, 47, 48, sur 551 malades aucun cas de résistance d'emblée n'a été retrouvé. En 1951, sur 52 cas, on décèle 12 cas de résistance d'emblée. Nous n'insisterons pas sur les problèmes posés par ces résultats. Ils remettent en effet en cause toute la question de la surinfection exogène. Un travail à ce sujet sera d'ailleurs très probablement présenté par Delaude.

Ajoutons pour terminer que même en multipliant les tests, le résultat ne peut être malheureusement suffisamment satisfaisant pour le moment. En effet, toutes les méthodes que nous employons sont encore trop lentes et, de ce fait, la liaison clinique et bactériologique manque souvent de la souplesse indispensable. La véritable solution sera trouvée le jour où une nouvelle méthode d'étude de la sensibilité des bacilles de Koch permettra d'obtenir un résultat en quelques heures.

Etudes des résultats paradoxaux et discutables de la statistique

Voyons maintenant, à la lumière des faits expliqués dans le chapitre précédent, pour quelles raisons certains malades ne réagissent pas au traitement de la façon dont pourraient nous le faire prévoir les résultats des tests pratiqués à partir de leur flore bactérienne.

I. - Les cas paradoxaux

A) Parmi les cas sensibles

Il est remarquable de constater que sur 79 malades sensibles à la streptomycine, nous n'avons trouvé que quatre cas typiques de non amélioration.

Il s'agit de : Mme P...
M. M...
M. N..
Mlle L...

	TEST	STREPTOMYCINE	LÉSIONS	RÉSULTATS du traitement	REMARQUES
P....	17.3.51 S. 1 γ	20 3.51 9.4.51 } 21 grs.	Tubc. pulm ; ancienne avec un évidement du sommet G. et un ensemencement controlatéral de toute la plage pulmonaire.	Pratiquement nul	
M....	10.3.51 S. 1 γ	20.3.51 21.3.51 } 21 grs.	Tubc. pulm. ancienne avec évidement du sommet D. et grosses ulcérations G. + poussée B P récente.	Sédation des phén. évolutifs. La température passe de 38° à 37/38 très léger nettoyage des images récentes.	
N....	31 5.51 R (10 γ S (50%)	Mono 50 80 grs. 1.6.51 25.6.51 } 21 grs.	Tubc. pulm. ulcéro-caséeuse bilatérale étendue évolutive, avec grosse atteinte de l'E.G.	Nul	Résultat du test 50 % de germes R. à 10 γ.
L....	5.7.51 R. 1 γ S S=10 γ	10.50 30 grs. 2.51 40 grs. 5.6.51 95 grs.	Tubc. ulcéro caséeuse bil. avec nombreuses pertes de substances.	Pratiquement nul	Le dossier de l'Hôpital de Dax et du sana de Cauneille ne nous est pas parvenu, ce qui fait que nous n'avons pas pu juger si la malade n'avait pas au moins présenté certaines améliorations localisées.

Nous remarquons chez ces 4 malades, deux similitudes :

1) tous les 4 sont porteurs de formes particulières graves de tuberculose ;

2) les trois premiers n'ont reçu que 21 grs de streptomycine.

Nous comprenons donc facilement que dans ces cas la streptomycine n'ait pas agi malgré la sensibilité des germes.

Remarquons cependant pour M. N... que sa flore était en partie résistance à 10 y.

B) Parmi les cas résistants

Nous voyons que 4 malades ont été améliorés malgré la streptomycino-résistance de leurs bacilles.

	TEST	STREPTO.	CARACTÈRES DES LÉSIONS	RÉSULTATS	REMARQUES
B... Robert	19-5-50 R. 50	Mars 50 Sept. 50 275 grs.	Tub. broncho-pneumonique suivie d'une méningite.	Nette amélioration des images B. P. bilatérales.	Il faut remarquer que ce malade bien qu'influencé favorablement par les antibiotiques a vu éclore le début de sa méningite bacillaire en pleine cure de streptomycine.
B... René	22-5-50 R. 50	2.49 - 50 2.50 - 30 6.-8 - 50 78 grs.	Evidement du sommet g. avec poussée B. P. récente et évolutive.	Eclaircissement des images B. P.	Le malade a également reçu 800 grs de PAS dont l'action est difficile a discréminer de l'action de la streptomycine.
A... Raymond	15-5-51 R. 50 γ	7.50 à 1.51 = 190 grs. 5.51 au 6.6.51 21 grs.	Tub. ulcéro caséeuse multie cavée ancienne avec poussée évolutive récente	Augmentation de poids de 2 kgs. Eclaircissement des images récentes.	
A... François	13-4-51 R. 100 γ	4.51 42 grs. 6.51 30 grs.	Infiltrat excavé ancien suivi d'une poussée B. P. récente.	Augmentation de 3 kgs. Eclaircissement des lésions B. P. récentes.	

Nous voyons qu'en dehors de M. B..., les trois autres malades présentent des lésions tout à fait superposables. Tous les trois présentent des atteintes graves et anciennes traitées à l'occasion d'une poussée récente. Dans ces cas, ou nous avons affaire à une poussée évolutive due à

des bacilles sensibles et stoppés, eux, par l'antibiotique, ou bien on assiste à une poussée évolutive sur une tuberculose pulmonaire ancienne stoppée, comme cela s'observait parfois bien avant l'ère de la streptomycine.

C) Parmi les cas résistants à 10 y et sensibles à 50 y

Ces cas sont différents. Ici nous ne pouvons plus parler de cas paradoxaux. En effet, l'expérience sur le cobaye a montré à Steenken et Wolinsky que les animaux inoculés avec des souches dont la résistance était comprise entre 3, 5 y et 15 y répondaient à la thérapeutique mais d'une façon irrégulière. Cette petite statistique que nous avons fournie plus haut cadre bien avec cette expérience. En effet, nous voyons que nous avons dans cette catégorie autant d'améliorations que de non améliorations.

II - Les cas discutables

Les raisons qui nous ont poussé à classer certains résultats dans cette catégorie sont diverses.

Nous allons les étudier séparément pour chaque cas.

A) Parmi les cas sensibles

Mlle M... et M. M... Clément, tous les deux résistants à 1 Y et sensibles à 10 Y. Ces malades devraient donc être nettement influencés par les antibiotiques.

Dans ces cas, il n'en est rien, mais M. M... était porteur, en plus de sa tuberculose pulmonaire, d'un pyo-pneumothorax enkysté, et Mlle M... d'un tuberculome, lésions qui, par leurs caractères anatomiques, sont difficilement améliorables par la streptomycine.

Par contre, nous avons noté pour Mlle M... une action très nette sur une pleurésie S.F. concomittente.

Mlle L... Augustine — S. 1 Y — 27-6-51 — a été mise dans les résultats discutables car elle a été améliorée, mais surtout dans les semaines qui ont suivi le traitement par les antibiotiques. Il est ici difficile de départager le rôle de la streptomycine et celui du repos qui a été strict.

B) Parmi les cas résistants

Nous avons Mlle P... Hélène, M. A... Simon, tous deux résistants à 50 Y de streptomycine.

Donc ces deux malades ne devaient pas être améliorés par un traitement par cet antibiotique. Or, ils l'ont été ou plutôt ils ont paru l'être.

En effet, nous remarquons que l'état de Mlle P... a été amélioré par une série de 64 grs de streptomycine faite du 23 mai au 26 juillet. Mais il faut noter *qu'un pneumothorax* créé en février, et paraissant tout à fait inefficace, a été complété par une section de brides le 2 mai 1950.

Il est donc très difficile de pouvoir départager l'action de la streptomycine et l'action du pneumothorax rendu efficace.

Pour Mme C..., il s'agit simplement d'une malade âgée chez qui la streptomycine a paru être l'origine d'une amélioration des signes fonctionnels et de l'état général.

Mais cette amélioration qui, d'ailleurs, est loin d'avoir été spectaculaire, peut être aussi bien due d'après l'histoire de la maladie, au repos et au régime qu'au traitement par les antibiotiques chez une malade qui a continué ses occupations jusqu'au jour de son hospitalisation qui fut celui du début de la streptomycinothérapie.

C) Parmi les cas R. 10 S. 50

M. S... et M. F... — Pour ces deux malades, il s'agit simplement d'une amélioration qui n'a pas été assez nette pour être homologuée.

CONCLUSION

1. — Dans notre travail nous avons montré que dans 93 % des cas il existait un parallélisme évident entre les résultats bactériologiques fournis par l'étude de la sensibilité des bacilles tuberculeux à la streptomycine et la réponse clinique observée chez 141 tuberculeux pulmonaires recevant un traitement approprié par l'antibiotique.

2. — Nous avons montré également que sur le milieu utilisé la limite de l'accessibilité thérapeutique d'une souche de bacilles tuberculeux n'était pas une résistance bactériologique à 10 mais à 20 Y de streptomycine par cc. de milieu.

3. — Nous pensons que les différences constatées entre nos propres résultats et certains résultats antérieurs proviennent de 2 facteurs :

a) un facteur concernant la technique bactériologique : nos tests sont pratiqués sur milieux solides streptomycinés ensemencés de façon très riche et homogène avec des suspensions bacillaires provenant d'une primo-culture ;

b) les malades utilisés dans notre statistique proviennent tous d'un centre hospitalier régional de phtisiologie où, grâce à un recul de 4 ans, on a appris à éviter l'utilisation de la streptomycine chez des malades porteurs de

lésions inaméliorables par l'antibiotique et favorisant d'autre part très considérablement l'apparition de souches résistantes avec tous les dangers individuels et collectifs que cela comporte.

Le Président de la Thèse :

SOREL.

Vu : Le Doyen,

LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 15 Novembre 1951

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

P. DOTTIN

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 11

TECHNIQUE BACTÉRIOLOGIQUE 15

CHOIX DES CAS ENVISAGÉS ET CRITÈRE DE LA RÉPONSE CLINIQUE AU TRAITEMENT ANTI-BACTÉRIEN 21

STATISTIQUE 23

Tableau des résultats (suivi de 4 exemples cliniques) 24

Explication des cas paradoxaux 33

Étude des résultats paradoxaux et discutables de la statistique 41

CONCLUSION 47

BIBLIOGRAPHIE 51

BIBLIOGRAPHIE

BARIETY et LESOBRE. — Remarques sur le traitement par la streptomycine de la tuberculose pulmonaire. *Rev. de la Tuberculose*, 14-8-1950.

BAUDOT, BARRIÉ, DALOUS, CASSAGNEAU, LE TALLEC. — Un an de streptomycine dans le traitement de la tuberculose. Commentaires et synthèse des résultats obtenus chez 320 malades. *Réunion de Pneumologie du Sud-Ouest*, 30-4-1949.

BENDA (R.), URQUIA (D.). — Mesure rapide de la streptomycino-résistance des bacilles tuberculeux. *Presse Médicale*, 22-8-1950.

BERNARD (Etienne), KREIS, M^lle LOTTE. — La S.R. selon les formes de la tuberculose et son incidence sur la conduite du traitement. — *Presse médicale*, 22-7-1950.

BOURGEOIS (Pierre), CANETTI, GENEVRIER et COLLE. — L'action de la streptomycine sur les tuberculoses cavitaires. *Revue de la Tuberculose*, 14-15, 1950.

CARBONNIER. — Les incidences pratiques de la culture du B.K. dans la T.P. — *Thèse, Toulouse* 1951.

COLWELL (Ch.), PITNER (G.), MORAVEC (M.). — The significanee of Results of in vitro. Ding-sensitivity test with mycobacterium tuberculosis. *Am. Rev. of Tub.*, juin 1951.

COLETSOS. — Représentation schématique de la streptomycine et de l'installation de la streptomycino-résistance dans la tuberculose pulmonaire. *Rev. de la Tuberculose*, 13-898, 1949.

CANETTI. — Le bacille de Koch dans les lésions tuberculeuses du poumon. 1946.

CANETTI et LACAZE (R.). — La streptomycino-résistance du bacille de Koch dans la tuberculose cavitaire. *Revue de la Tuberculose*, N° 78, 1950.

CANETTI et ROCHER. — *Bibliotheca tuberculosa*, Fasc. 3/1950.

CANETTI et SAENZ. — La streptomycino-résistance de souches de bacilles de Koch provenant de lésions pulmonaires différentes d'un même malade.

CROFTON (G.) et MITCHISON (D.-A.). — *Brit. Med., J.* 1948, 1009.

DELAUDE. — Contribution à l'étude des bacilles tuberculeux résistant à la streptomycine et au P.A.S. *Thèse, Toulouse,* 1950.

DEMEREC. — *J. Bact.,* 1948, 56, 63.

BERNARD (Etienne), KREIS, Mlle LOTTE, PALEY et Mlle FOSSE. — Sur la streptomycinothérapie des cavernes tuberculeuses. Résultats immédiats et tardifs. *Rev. de la Tuberculose,* 14-3-1950.

FROYEZ (Robert), Mme FROYEZ-ROEDERER. — Laboratoire et streptomycine. *Sem. des Hôpitaux,* 1527, mai 1949.

GERNEZ-RIEUX, BRETON, DELWAULLE. — Valeur des tests actuels de streptomycino-résistance pour la conduite du traitement de la tuberculose pulmonaire par la streptomycine. *Rev. de la Tuberculose,* 14-35, 1950.

JENSEN. — Biological studies on streptomycinthérapy. *Acta tub. scand.,* 31-42, 1949.

HOWARD et collaborateurs. — The role of pulmonary cavitation in the development of bacterial resistance to streptomycin, *Amerc. Revue Tuberculosis,* 5.99.391, 1949.

KARLSON, NEEDHAM. — Détermination of streptomycin sensitivy of tubercle bacilli by use of eggyyolk agar medium. *Proc. Staff Meeting Mayo Clinic.,* 23.401-408, septembre 1948.

KARLSON, DELAUDE, NEEDHAM. — L'emploi de la gélose au jaune d'œuf pour la mise en évidence des bacilles tuberculeux résistant à la streptomycine et à l'acide para-amino-salicylique. *Annales de l'Institut Pasteur,* janvier 1950.

MARJORIE (Pyle). — Relative numbers of resistant tubercle bacilli in sputa of patients before and during treatment with streptomycin. *Proc. of the staff Meeting Mayo Clinic.,* 22-465, oct. 1947.

MITCHISON (D.-A.). — *Thorax* 1950, 5, 144 et 162.

SAENZ et CANETTI. — La streptomycino-résistance du bacille de Koch en fonction de la dose de streptomycine administrée. *Rev. de la tuberculose,* Nos 9-10, 1949.

STEENKEN, WOLINSKY. — Streptomycin in experimental tuberculosis Response in guinea pigs infected with strains of warying degrees of streptomycin resistance. *Amer. Revue of Tuberculosis,* 58-353, 1948.

WILLISTON (Elisabeth), YOUMANS. — Factors affecting the sensitivity in vitro of tubercle bacilli to streptomycin. *Amer. Revue of Tuberculosis,* 59-336, 1949.

WOLINSKY, REGINSTER et STEENKEN. — Drug resistant tumercle bacilli in patients under treatment with streptomycin. *Amer. Rev. tuberculosis,* 58-334, 1948.

YOUMANS et KARLSON. — Streptomycin sensitivy of tubercle bacilli. *Amer. Revue of Tuberculosis,* juin 1947.